

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-255678

(43)Date of publication of application : 30.09.1997

(51)Int.Cl.

C07D417/04

// A61K 31/44

A61K 31/44

A61K 31/44

A61K 31/44

(C07D417/04

C07D213:78

C07D277:22)

(21)Application number : 08-067860 (71)Applicant : OTSUKA
PHARMACEUT CO
LTD(22)Date of filing : 25.03.1996 (72)Inventor : CHIHIRO
MASATOSHI
KIDO MASARU
BANDO MASAHIKO
TOMINAGA MICHIAKI

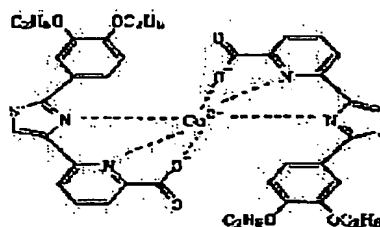
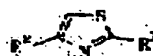
(54) THIAZOLE DERIVATIVE-METAL COMPLEX

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain
the subject metal complex having
excellent active oxygen inhibitory
activity, thus useful for treating

diseases due to excessive production of active oxygen species such as myocardial infarction and cerebral infarction, by reaction of a specific thiazole derivative with a metal or metal salt.

SOLUTION: This new complex is composed of a thiazole derivative (anionic form thereof) of formula I [R1 is (substituted) phenyl; R2 is a 5-15-membered mono- or poly-(substituted)heterocyclic residue bearing 1-3 N, O, S, etc.; R3 and R4 are each H, a lower alkyl, hydroxyl, pyrrolidinyl lower alkyl, carboxyl-substituted lower alkyl, (substituted) amino-substituted lower alkyl, etc.] and a metal or metal salt, having excellent active oxygen inhibitory activity, thus being useful as a therapeutic agent for diseases due to excessive production of active oxygen. This complex is obtained by reaction of the compound of formula I such as 2-(3,4-diethoxyphenyl)-4-(2-carboxy-6-pyridyl)thiazole with a metal salt such as cupric sulfate to form a compound having structure expressed by formula II.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 28.01.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-255678

(43) 公開日 平成9年(1997)9月30日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 417/04	2 1 3		C 0 7 D 417/04	2 1 3
// A 6 1 K 31/44	A B R		A 6 1 K 31/44	A B R
	A B S			A B S
	A C L			A C L
	A D D			A D D
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 14 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-67860

(22) 出願日 平成8年(1996)3月25日

(71) 出願人 000206956

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

(72) 発明者 千尋 正利

徳島県鳴門市撫養町小桑島字前浜185番地

(72) 発明者 木戸 勝

徳島県徳島市丈六町長尾66番地の7

(72) 発明者 板東 政彦

徳島県徳島市南佐古四番町2番20号

(72) 発明者 富永 道明

徳島県板野郡上板町高磯310番地の6

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

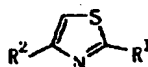
(54) 【発明の名称】 チアゾール誘導体-金属錯体

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、優れた活性酸素抑制作用を有するチアゾール誘導体-金属錯体を提供することを目的とする。

【解決手段】 本発明のチアゾール誘導体-金属錯体は、一般式

【化1】

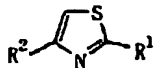


〔式中 R¹ はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。R² は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1～3個有する5～15員環の単環、二項環又は三項環の複素環残基を示す。上記単環、二項環又は三項環の複素環残基には置換基として低級アルキル基等の置換基を1～3個有していてもよい。〕で表わされるチアゾール誘導体又はその陰イオン体と金属又は金属塩との錯体である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中 R¹ はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を 1～3 個有することのあるフェニル基を示す。R² は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を 1～3 個有する 5～15 員環の単環、二項環又は三項環の複素環残基を示す。上記単環、二項環又は三項環の複素環残基には置換基として低級アルキル基、ベンゾイル基、低級アルキルチオ基、フェニルアミノチオカルボニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシカルボニル基、オキシラニル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、シアノ基、オキソ基、カルボキシ置換低級アルキル基、置換基として低級アルコキシカルボニル基又はシアノ基を有する低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、置換基としてピリジル基、フリル基、フェニル基、カルボキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を 1～2 個有する低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、カルボキシ置換低級アルキルチオ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、基 - (A) 1 - NR³R⁴ (A は置換基として水酸基を有していてもよい低級アルキレン基又は基 - CO を示す。1 は 0 又は 1 を示す。R³ 及び R⁴ は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、水酸基、ピロリジニル低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基もしくはフェニル低級アルコキシカルボニル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基を示す。またこの R³ 及び R⁴ は、これらが結合する窒素原子と共に、窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して 5～6 員環の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環には、低級アルキル基又はカルボキシ基が置換していてもよい。)、アミジノ基、アミノチオカルボニル基及び基

【化2】



(R⁵ はヒドロキシアミノ基又は低級アルキルチオ基を示す。) なる群から選ばれた基を 1～3 個有していてもよい。) で表わされるチアゾール誘導体又はその陰イオン体と金属又は金属塩との錯体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は新規なチアゾール誘導体-金属錯体に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、医薬品として有用な新規チアゾール誘導体-金属錯体を提供することを課題とする。

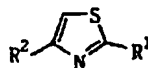
【0003】

【課題を解決するための手段】 本発明のチアゾール誘導体-金属錯体は、文献未記載の新規化合物であって、下記チアゾール誘導体又はその陰イオン体と金属又は金属塩との錯体である。

【0004】 チアゾール誘導体は、一般式

【0005】

【化3】



(1)

【0006】 〔式中 R¹ はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を 1～3 個有することのあるフェニル基を示す。R² は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を 1～3 個有する 5～15 員環の単環、二項環又は三項環の複素環残基を示す。上記単環、二項環又は三項環の複素環残基には置換基として低級アルキル基、ベンゾイル基、低級アルキルチオ基、フェニルアミノチオカルボニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシカルボニル基、オキシラニル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、シアノ基、オキソ基、カルボキシ置換低級アルキル基、置換基として低級アルコキシカルボニル基又はシアノ基を有する低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、置換基としてピリジル基、フリル基、フェニル基、カルボキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を 1～2 個有する低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、カルボキシ置換低級アルキルチオ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、基 - (A) 1 - NR³R⁴ (A は置換基として水酸基を有していてもよい低級アルキレン基又は基 - CO を示す。1 は 0 又は 1 を示す。R³ 及び R⁴ は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、水酸基、ピロリジニル低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基もしくはフェニル低級アルコキシカルボニル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基を示す。またこの R³ 及び R⁴ は、これらが結合する窒素原子と共に、窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して 5～6 員環の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環には、低級アルキル基又はカルボキシ基が置換していてもよい。)、アミジノ基、アミノチオカルボニル基及び基

【0007】

【化4】



【0008】(R⁶はヒドロシアミノ基又は低級アルキルチオ基を示す。)なる群から選ばれた基を1~3個有していてもよい。)で表される。

【0009】好中球は、生体に於いて侵入した外敵に対し、遊走反応、貪食作用、活性酸素O₂[・]の産生、リソソーム酵素の放出によって殺菌作用を示し、生体防御で重要な役割を担っていると考えられている。ところが、この生体防御反応と共に、各組織の虚血、及びそれに引き続く血液の再灌流時、或いは急性期の炎症時に於いて組織或いは好中球が放出する活性酸素が、細胞を破壊し組織機能に障害を与えるということが、明らかにされてきている[B.R.Lucchesi, アニユアル レビューオブ ファーマコロジー アンド トキシコロジー (Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol.), 26, 201 (1986); B.A.Freeman et al., ラボラトリイ インベスティゲーション (Laboratory Investigation), 47, 412 (1982); E.Braunwald, R.A.Kloner, ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション (J.Clin. Invest.), 76, 1713 (1985); J.L.Romson et al., サーキュレーション (Circulation), 67, 1016 (1983)]。

【0010】上記一般式(1)で表わされるチアゾール誘導体又はその陰イオン体と金属又は金属塩との錯体(以下「本発明の化合物」という)は、好中球からの活性酸素の放出を抑制すると共に、活性酸素種(ラジカル)を除去(スカベンジ)する活性をも併有する。従って、過酸化脂質の生体内生成を防止する作用及びこれを低下させる作用を発揮する。よって、上記本発明の化合物は、上記活性酸素種の過剰発生、過酸化脂質の生体内蓄積、或いはこれらに対する防御機構の欠損に起因する各種障害乃至疾患の予防及び治療剤として有用である。より具体的には、本発明の化合物は、虚血、及び血液再開通に伴う障害から各種組織細胞を保護するような薬剤、例えばストレス性潰瘍等の消化器性潰瘍に対する治療剤; 心筋梗塞・不整脈等の心臓虚血疾患に対する治療剤; 脳出血・脳梗塞・一過性脳虚血発作等の脳血管疾患に対する治療剤; 移植・微小循環不全等に依る障害に対する肝及び腎機能改善剤; 又は、虚血以外の原因で異常に発生した活性酸素に依ると考えられる各種細胞障害を抑制する様な薬剤、例えばベーチェット病、皮膚血管炎、潰瘍性大腸炎、悪性リウマチ、関節炎、動脈硬化、糖尿病、成人呼吸窮迫症候群(Adult Respiratory Distress Syndrom, ARDS)等の治療剤として医薬品分野で有用である。

【0011】

【発明の実施の形態】本明細書において示される各基は、より具体的にはそれぞれ次の通りである。

4

【0012】低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0013】フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を1~3個有することのあるフェニル基としては、例えば、フェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-イソプロポキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3-エトキシ-4-メトキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、3, 4-ジエトキシフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、3-プロポキシ-4-メトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、3, 4-ジペンチルオキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、3-メトキシ-4-エトキシフェニル基等のフェニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を1~3個有することのあるフェニル基を例示できる。

【0014】窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1~3個有する5~15員環の単環、二項環又は三項環の複素環残基としては、例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、ピリジル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル、チエニル、キノリル、1, 4-ジヒドロキノリル、ベンゾチアゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、ピロリル、カルボスチリル、3, 4-ジヒドロカルボスチリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリジニル、イソキノリル、キナゾリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、カルバゾリル、アクリジニル、クロマニル、イソインドリニル、イソクロマニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、フェノチアジニル、ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロベンゾ(b)フリル、ベンゾチエニル、フェノキサチエニル、フェノキサジニル、4H-クロメニル、1H-インダゾリル、フェナジニル、キサンテニル、チアントレニル、イソインドリニル、2-イミダゾリニル、2-ピロリニル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラニル、ピラゾリジニル、2-ピラゾリニル、キヌクリジニル、1, 4-ベンゾオキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジニル、1, 4-ベンゾチアジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル、1, 3-ジチア-2, 4-ジヒドロナフタレニル、フェナントリジニル、1, 4-ジチアナフタレニル、ジ

ベンズ (b, e) アゼビニル, 6, 11-ジヒドロ-5 H-ジベンズ (b, e) アゼビニル, 4 H-フロ (2, 3-e) -1, 2-オキサジニル, 4 a, 7 a-ジヒドロ-4 H-フロ (2, 3-e) -1, 2-オキサジニル基等を例示できる。

【0015】低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0016】低級アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ基を例示できる。

【0017】置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシカルボニル基としては、例えばアミノメトキシカルボニル、2-アミノエトキシカルボニル、1-アミノエトキシカルボニル、3-アミノプロポキシカルボニル、4-アミノブトキシカルボニル、5-アミノペンチルオキシカルボニル、6-アミノヘキシルオキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2-アミノエトキシカルボニル、2-メチル-3-アミノプロポキシカルボニル、メチルアミノメトキシカルボニル、1-エチルアミノエトキシカルボニル、2-プロピルアミノエトキシカルボニル、3-イソプロピルアミノプロポキシカルボニル、4-ブチルアミノブトキシカルボニル、5-ペンチルアミノペンチルオキシカルボニル、6-ヘキシルアミノヘキシルオキシカルボニル、ジメチルアミノメトキシカルボニル、2-ジメチルアミノエトキシカルボニル、3-ジメチルアミノプロポキシカルボニル、(N-エチル-N-プロピルアミノ)メトキシカルボニル、2-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)エトキシカルボニル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有することのあるアミノ基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基を例示できる。

【0018】水酸基置換低級アルキル基としては、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、1, 2-ジヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル基等の水酸基を1~3個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0019】低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカ

ノイル基を挙げることができる。

【0020】低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基としては、例えば、ホルミルオキシメチル、アセチルオキシメチル、2-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、3-アセチルオキシプロピル、2, 3-ジアセチルオキシプロピル、4-イソブチリルオキシブチル、5-ペンタノイルオキシペンチル、6-tert-ブチルカルボニルオキシヘキシル、1, 1-ジメチル-2-ヘキサノイルオキシエチル、5, 5, 4-トリアセチルオキシペンチル、2-メチル-3-アセチルオキシプロピル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイルオキシ基を1~3個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0021】カルボキシ置換低級アルキル基としては、例えばカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル、1, 1-ジメチル-2-カルボキシエチル、2-メチル-3-カルボキシプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるカルボキシアルキル基を挙げることができる。

【0022】置換基として低級アルコキシカルボニル基又はシアノ基を有する低級アルキル基としては、例えばシアノメチル、1-シアノエチル、2-シアノエチル、3-シアノプロピル、4-シアノブチル、1, 1-ジメチル-2-シアノエチル、5-シアノペンチル、6-シアノヘキシル、2-メチル-3-シアノプロピル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、2-プロポキシカルボニルエチル、1-ブトキシカルボニルエチル、3-メトキシカルボニルプロピル、2, 3-ジエトキシカルボニルプロピル、4-イソブトキシカルボニルブチル、5-ペンチルオキシカルボニルペンチル、6-tert-ブトキシカルボニルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-ヘキシルオキシカルボニルエチル、5, 5, 4-トリメトキシカルボニルペンチル、2-メチル-3-エトキシカルボニルプロピル、1-エトキシカルボニル-1-シアノメチル、2-エトキシカルボニル-1-シアノエチル基等の置換基として炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基又はシアノ基を有する、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0023】低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基を例示できる。

【0024】置換基としてビリジル基、フリル基、フェニル基、カルボキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基

を1~2個有する低級アルキル基としては、例えば(2-ピリジル)メチル、1-(3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(2-ピリジル)プロピル、4-(3-ピリジル)ブチル、5-(4-ピリジル)ペンチル、6-(2-ピリジル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(3-ピリジル)エチル、2-メチル-3-(4-ピリジル)プロピル、1-(2-ピリジル)-1-ヒドロキシメチル、2-(3-ピリジル)-1-ヒドロキシエチル、3-(4-ピリジル)-1-ヒドロキシプロピル、5-(2-ピリジル)-4-ヒドロキシペンチル、6-(2-ピリジル)-6-ヒドロキシヘキシル、(2-フリル)メチル、1-(3-フリル)エチル、2-(2-フリル)エチル、3-(2-フリル)プロピル、4-(3-フリル)ブチル、5-(2-フリル)ペンチル、6-(3-フリル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(2-フリル)エチル、2-メチル-3-(2-フリル)プロピル、1-(2-フリル)-1-ヒドロキシメチル、2-(2-フリル)-1-ヒドロキシエチル、1, 1-ジフェニルメチル、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルプロピル、1-フェニル-1-ヒドロキシメチル、2-フェニル-1-ヒドロキシエチル、1-フェニル-2-ヒドロキシエチル、3-フェニル-1-ヒドロキシプロピル、4-フェニル-4-ヒドロキシブチル、5-フェニル-5-ヒドロキシペンチル、6-フェニル-6-ヒドロキシヘキシル、2-メチル-3-フェニル-3-ヒドロキシプロピル、カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル、1, 1-ジメチル-2-カルボキシエチル、2-メチル-3-カルボキシプロピル、1-カルボキシ-1-ヒドロキシメチル、2-カルボキシ-1-ヒドロキシエチル、3-カルボキシ-1-ヒドロキシプロピル、5-カルボキシ-4-ヒドロキシペンチル、6-カルボキシ-6-ヒドロキシヘキシル等の置換基としてピリジル基、フリル基、フェニル基、カルボキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を1~2個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0025】カルボキシ置換低級アルコキシ基としては、例えばカルボキシメトキシ、2-カルボキシエトキシ、1-カルボキシエトキシ、3-カルボキシプロポキシ、4-カルボキシブトキシ、5-カルボキシペンチルオキシ、6-カルボキシヘキシルオキシ、1, 1-ジメチル-2-カルボキシエトキシ、2-メチル-3-カルボキシプロポキシ等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるカルボキシア

【0026】カルボキシ置換低級アルキルチオ基としては、例えばカルボキシメチルチオ、2-カルボキシエチルチオ、1-カルボキシエチルチオ、3-カルボキシプロピルチオ、4-カルボキシブチルチオ、5-カルボキシペンチルチオ、6-カルボキシヘキシルチオ、1, 1-ジメチル-2-カルボキシエチルチオ、2-メチル-3-カルボキシプロピルチオ等のアルキルチオ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ基であるカルボキシア

【0027】ハロゲン原子としては、例えば弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子が挙げられる。

【0028】置換基として水酸基を有していてもよい低級アルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、1-ヒドロキシエチレン、2-ヒドロキシエチレン、2-ヒドロキシトリメチレン、2-ヒドロキシテトラメチレン、3-ヒドロキシペンタメチレン、3-ヒドロキシヘキサメチレン等の置換基として水酸基を有していてもよい炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

【0029】ピロリジニル低級アルキル基としては、例えば(1-ピロリジニル)メチル、2-(1-ピロリジニル)エチル、1-(1-ピロリジニル)エチル、3-(1-ピロリジニル)プロピル、4-(1-ピロリジニル)ブチル、5-(2-ピロリジニル)ペンチル、6-(3-ピロリジニル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(2-ピロリジニル)エチル、2-メチル-3-(1-ピロリジニル)プロピル等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるピロリジニルアルキル基を挙げることができる。

【0030】フェニル低級アルコキシカルボニル基としては、例えばベンジルオキシカルボニル、2-フェニルエトキシカルボニル、1-フェニルエトキシカルボニル、3-フェニルプロポキシカルボニル、4-フェニルブトキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニル、6-フェニルヘキシルオキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエトキシカルボニル、2-メチル-3-フェニルプロポキシカルボニル等のアルコキシカルボニル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基であるフェニルアルコキシカルボニル基を挙げることができる。

【0031】置換基として低級アルキル基もしくはフェニル低級アルコキシカルボニル基を有することのあるアミノ低級アルキル基としては、アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル、1, 1-ジメチル-2-アミノエチル、2-メチル-3-アミノプロピル、メチルアミノメチル、1-エ

9

10

チルアミノエチル、2-プロピルアミノエチル、3-イソプロピルアミノプロピル、4-ブチルアミノブチル、5-ペンチルアミノペンチル、6-ヘキシルアミノヘキシル、ジメチルアミノメチル、(N-エチル-N-プロピルアミノ)メチル、2-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)エチル、2-ジメチルアミノエチル、ベンジルオキシカルボニルアミノメチル、2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル、1-(2-フェニルエトキシカルボニルアミノ)エチル、2-(3-フェニルプロポキシカルボニルアミノ)エチル、3-(4-フェニルブトキシカルボニルアミノ)プロピル、4-(5-フェニルペンチルオキシカルボニルアミノ)ブチル、5-(6-フェニルヘキシルオキシカルボニルアミノ)ペンチル、6-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ヘキシル、ジベンジルオキシカルボニルアミノメチル、2-(N-メチル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状アルキル基又は炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状フェニルアルコキシカルボニル基を1~2個有することのあるアミノ基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0032】 R^3 及び R^4 がこれらが結合する窒素原子と共に、窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して形成する5~6員環の飽和又は不飽和の複素環としては、例えば、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピロリニル、2-イミダゾリニル、イミダゾリジニル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル基等を例示できる。

【0033】低級アルキル基又はカルボキシ基が置換した上記複素環としては、例えば3-カルボキシピペラジニル、3-カルボキシピロリジニル、2-カルボキシピロリジニル、4-カルボキシピペリジニル、3-カルボキシピペラジニル、2-カルボキシモルホリノ、4-メチルピペラジニル、4-エチルピペラジニル、3-エチルピロリジニル、2-プロピルピロリジニル、4-ブチルピペリジニル、3-ペンチルモルホリノ、3-メチル-1, 2, 4-トリアゾリル、2-ヘキシルピペラジニル、2-カルボキシピロリジニル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基又はカルボキシ基が置換した上記複素環を例示できる。

【0034】低級アルキル基、ベンゾイル基、低級アルキルチオ基、フェニルアミノチオカルボニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシカルボニル基、オキシラニル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、シアノ基、オキソ基、カルボキシ置換低級アルキル基、置換基として低級アルコキシカルボニル基又はシアノ基を有する低級アルキル基、低級

アルコキシカルボニル基、置換基としてピリジル基、フリル基、フェニル基、カルボキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を1~2個有する低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、カルボキシ置換低級アルキルチオ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、基-(A)- $1-NR^3R^4$ (式中Aは置換基として水酸基を有していてもよい低級アルキレン基又は基-COを示す。1は0又は1を示す。 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、水酸基、ピロリジニル低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基もしくはフェニル低級アルコキシカルボニル基を有することのあるアミノ置換低級アルキル基を示す。また R^3 及び R^4 は、これらが結合する窒素原子と共に、窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して5~6員環の飽和又は不飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には低級アルキル基又はカルボキシ基が置換していてもよい。)、アミジノ基、アミノチオカルボニル基及び上記4で示される基(R^5 はヒドロキシアミノ基又は低級アルキルチオ基)なる群より選ばれた基を1~3個有する前記複素環としては、例えばジベンズ〔b, e〕アゼピン-3-イル-6-オン、4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリル、1-オキソピリジル、2-オキソピリジル、1-メチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、1-エチルカルボスチリル、1-ブチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、1-ヘキシルカルボスチリル、6-メトキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、3-オキソ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジニル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジニル、2-カルボキシ-3-ヒドロキシピリジル、2-アセチルオキシメチルピリジル、1-エトキシピリジル、2-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシピリジル、3-エトキシカルボニル-4a, 7a-ジヒドロ-4H-フロ〔2, 3-e〕-1, 2-オキサジニル、2-クロロピリジル、4-クロロピリジル、2-〔1-(2-ピリジル)-1-ヒドロキシメチル〕ピリジル、2-〔1-(2-フリル)-1-ヒドロキシメチル〕ピリジル、2-〔1-フェニル-1-ヒドロキシメチル〕ピリジル、4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル、2-カルボキシメチルピリジル、2-(2-カルボキシエチル)ピリジル、2-シアノメチルピリジル、2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピリジル、2-モルホリノピリジル、2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリジル、2-(2-カルボキシ-1-ピロリジニル)ピリジル、2-(2-カルボキシエチル)アミノピリジル、2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノピリジル、2-(2-カルボキシエトキシ)ピリジル、2-(2-カルボキシエチルチオ)ピリジル、2-カルボキシピラジル、4-カルボキシピリミジル、5-カルボキ

シイミダゾリル、1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラ
 ヒドロキノリル、7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロカル
 ボスチリル、8-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロカル
 ボスチリル、3-フルオロ-2-カルボキシビリジ
 ル、4-メトキシ-2-カルボキシビリジル、3-オキソ
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジ
 ニル、3-ヒドロキシ-2-カルボキシビリジル、2-オ
 キソベンゾイミダゾリル、4-メチル-3, 4-ジヒ
 ドロ-2H, 1, 4-ベンゾオキサジニル、4-アミノ
 2-カルボキシビリジル、2-オキソベンゾチアゾ
 リル、2-オキソベンゾオキサゾリル、2-オキソ-3-
 メチルベンゾチアゾリル、1, 3-ジメチル-2-オキ
 ソベンゾイミダゾリル、6-ヒドロキシ-3, 4-ジメ
 チルキノリル、4-オキソビリジル、1-プロピル
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、4-ベンチル
 -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリル、3-ジ
 メチルアミノ-2-カルボキシビリジル、2, 4-ジカル
 ボキシビリジル、2-カルボキシビリジル、2-カル
 ボキシピロリル、2-エトキシカルボニルビリジル、2
 -メトキシカルボニルピロリル、1-メチルビリジ
 ウム、1-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロビリジ
 ル、2-メトキシカルボニルフリル、2-カルボキシ
 フリル、2-ジメチルアミノカルボニルビリジル、1-オ
 キソ-2-ヒドロキシメチル-4-メチルビリジル、
 2-ヒドロキシメチルビリジル、2-エトキシカルボ
 ニル-4-メチルビリジル、2-カルボキシ-4-メチル
 ビリジル、2-(4-メチル-1-ピペラジニル)カル
 ボニルビリジル、2-(2-ジメチルアミノエトキシカル
 ボニル)ビリジル、2-ジメチルアミノメチルビリジ
 ル、2-エトキシカルボニルチエニル、2-メチル-7
 -カルボキシベンゾフリル、2-カルボキシチエニル、
 4-エトキシカルボニルチアゾリル、4-カルボキシチ
 アゾリル、4-メチル-5-カルボキシチアゾリル、3
 -カルボキシビリジル、2, 2-ジメチル-7-カルボ
 キシ-2, 3-ジヒドロベンゾ〔b〕フリル、4-カル
 ボキシビリジル、2-シアノビリジル、4-シアノビリ
 ジル、2-メチル-4-カルバモイルビリジル、2, 6
 -ジメチル-3-カルバモイルビリジル、2-メチル-
 3-カルボキシビリジル、2, 6-ジメチル-3-カル
 ボキシビリジル、2-ホルミルビリジル、3-アセチル
 ビリジル、2-〔〔2-(1-ピロリジニル)エチル〕
 アミノカルボニル〕ビリジル、2-アミノチオカルボ
 ニルビリジル、2-(1-イミノ-1-メチルチオメチ
 ル)ビリジル、2-アミジノビリジル、2-(2-ジメ
 チルアミノエチルアミノ)ビリジル、2-(1, 2,
 3, 4-テトラゾール-5-イル)ビリジル、2-(2
 -カルボキシ-1-ピロリジニル)ビリジル、3-カル
 ボキシピラジニル、4-(4-メチル-1-ピペラジ
 ニル)ビリジル、2-(2-(4-メチル-1-ピペラジ
 ニル)-1-ヒドロキシエチル)ビリジル、2-(2-

ジメチルアミノ-1-ヒドロキシエチル)ビリジル、2
 -(2-ヒドロキシ-1-ジメチルアミノエチル)ビリ
 ジル、2-(1-カルボキシ-1-ヒドロキシメチル)
 ビリジル、2-〔〔2-ベンジルオキシカルボニルアミ
 ノエチル)アミノカルボニル〕ビリジル、2-(1-ヒ
 ドロキシアミノ-1-イミノメチル)ビリジル、4-
 オキソピラジニル、1, 4-ジオキソピラジニル、3-
 シアノピラジニル、5-シアノピラジニル、2-(1-エ
 トキシカルボニル-1-シアノメチル)ビリジル、2-
 (1, 2-ジヒドロキシエチル)ビリジル、6-カルボ
 キシピリミジニル、2-オキシラニルビリジル、1-オ
 キソピリミジニル、6-シアノピリミジニル、1-オキ
 ソビリジル、2-シアノビリジル、2-(1-メトキシ
 カルボニル-1-シアノメチル)ビリジル、1-ベンゾ
 イル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1-ベ
 ンゾイルカルボスチリル、4-ベンゾイル-3, 4-ジ
 ヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾ
 イル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル、
 4-ベンゾイル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベ
 ンゾオキサジニル、2-エチルチオベンゾオキサゾ
 リル、2-プロピルチオベンゾイミダゾリル、2-ブチ
 ルチオベンゾチアゾリル、6-ベンチルチオカルボスチ
 リル、7-ヘキシルチオ-3, 4-ジヒドロカルボスチ
 リル、2-(2-ジメチルアミノエトキシカルボニル)ビ
 リジル、2-フェニルアミノチオカルボニルビリジル基
 等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、ベン
 ゾイル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルチ
 オ基、フェニルアミノチオカルボニル基、置換基として
 炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個
 有することのあるアミノ基を有する炭素数1~6の直鎖
 又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基、オキシラニル
 基、水酸基を1~3個有する炭素数1~6の直鎖又は分
 枝鎖状アルキル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状ア
 ルカノイル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカ
 ノイルオキシ基を1~3個有する炭素数1~6の直鎖又
 は分枝鎖状アルキル基、シアノ基、オキソ基、アルキル
 部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルであ
 るカルボキシアルキル基、置換基として炭素数1~6の
 直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基又はシアノ基
 を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、
 炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル
 基、置換基としてビリジル基、フリル基、フェニル基、
 カルボキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を1~2
 個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、
 アルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アル
 コキシ基であるカルボキシアルコキシ基、アルキルチオ
 部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ
 基であるカルボキシアルキルチオ基、カルボキシ基、ハ
 ロゲン原子、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキ
 シ基、水酸基、基-(A)NR³R⁴(式中Aは置換基

として水酸基を有していてもよい炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基又は基-COを示す。1 は 0 又は 1 を示す。R³ 及び R⁴ は、同一又は異なって水素原子、炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、水酸基、アルキル部分が炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるピロリジニルアルキル基、アルキル部分が炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるカルボキシアルキル基、又は置換基として炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基もしくは炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状フェニルアルコキシカルボニル基を 1~2 個有することのあるアミノ基を有する炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を示す。また R³ 及び R⁴ は、これらが結合する窒素原子と共に、窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して 5~6 員環の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基又はカルボキシ基が置換していてもよい。)、アミノ基、アミノチオカルボニル基及び上記化 4 で示される基 (R⁵ はヒドロキシアミノ基又は炭素数 1~6 の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ基を示す。) なる群より選ばれた基を 1~3 個有する前記複素環を例示することができる。

【0035】 R² で示される複素環基を構成する複素環のうち、ピリジン、ピロール、チオフェン、ピリミジン、ピラジン、チアゾール、フラン等が特に好ましく、また複素環上にはカルボキシ基が少なくとも 1 個置換しているのが好ましい。

【0036】 一般式 (1) のチアゾール誘導体の陰イオン体としては、該誘導体中の R² で示される複素環上の置換基の中で、水酸基置換低級アルキル基；カルボキシ置換低級アルキル基；置換基としてピリジル基、フリル基、フェニル基、カルボキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を 1~2 個有する低級アルキル基；カルボキシ置換低級アルコキシ基；カルボキシ置換低級アルキルチオ基；カルボキシ基；水酸基；基-(A)-R³R⁴ (A、1 及び R³ は前記に同じ。R⁴ は水酸基又はカルボキシ置換低級アルキル基を示す。またこの R³ 及び R⁴ は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して 5~6 員環の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として少なくとも一つのカルボキシ基が置換しているものとする。) 及び基

【0037】

【化 5】



【0038】 (R⁵ はヒドロキシアミノ基を示す。) のうち少なくとも一つの水酸基又はカルボキシ基部分が陰イオン (-O⁻ 又は -COO⁻) に変換された化合物を例

示できる。

【0039】 本発明の化合物 (錯体) を構成する金属としては、例えば周期律表第 IA 属、第 IIA 属、第 IIB 属、第 IIIB 属、第 IVB 属及び第 VB 属に属する典型金属や周期律表第 IIIA 属、第 IVA 属、第 VA 属、第 VIA 属、第 VIIA 属、第 VIII 属及び第 IB 属の所謂 d ブロック遷移金属等を挙げることができる。これらの中で、鉄、銅、白金、バナジウム、ニッケル、コバルト、マンガン等の遷移金属や、バリウム、亜鉛等の典型金属が特に好ましい。

10 【0040】 本発明の一般式 (1) のチアゾール誘導体は、例えば特開平 5-51318 号公報や特開平 6-65222 号公報に開示されており、その製法についてもこれら公報に記されている。

【0041】 本発明のチアゾール誘導体-金属錯体は、種々の方法により製造されるが、その代表的な製造例を示せば、上記一般式 (1) のチアゾール誘導体を適当な溶媒中で金属塩と反応させる方法を挙げることができる。

20 【0042】 この方法で使用される溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-ペンタン等の脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジメトキシエタン、ジブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコール類、水、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、酢酸エチル等のエステル類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、二硫化炭素、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、スルホラン、1-メチル-2-ピロリジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、テトラメチルウレア、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等の極性溶媒等やこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

40 【0043】 またこの方法で使用される金属塩とは、上記金属の塩であり、例えば一般式 M_nX_m (式中 M は上記の金属と同じである。X はハロゲン原子、水酸基、硝酸イオン、硫酸イオン、炭酸イオン、PY₃ イオン (Y はハロゲン原子)、R⁶SO₃ イオン (R⁶ はハロゲン原子を有する低級アルキル基)、YO₂ イオン (Y は前記に同じ)、BY₂ イオン (Y は前記に同じ) 又は R'O-基 (R' は低級アルカノイル基) を示す。n 及び m はそれぞれ 1~8 の整数を示す。) で表される金属塩や H₂PtCl₆ 等の金属塩を挙げることができる。上記一般式における X で示される定義のうち、ハロゲン原子及び低級アルカノイル基については既にも上記した通りである。またハロゲン原子を有する低級アルキル基として

15

は、例えばクロロメチル、ブromoメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3-クロロプロピル、4-クロロブチル、3, 4-ジクロロブチル、3-フルオロペンチル、2, 3, 4-トリフルオロペンチル、2, 3-ジクロロヘキシル、6, 6-ジブromoヘキシル基等のハロゲン原子を1~3個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0044】上記一般式 M_nX_m で表される金属塩の具体例としては、例えば $FeCl_2$ 、 $FeBr_2$ 、 FeI_2 、 $FeSO_4$ 、 $FeCO_3$ 、 $Fe(OH)_2$ 、 $FeCl_3$ 、 $FeBr_3$ 、 FeI_3 、 $Fe_2(CO_3)_2$ 、 $Fe(OH)_3$ 、 $Fe_2(SO_4)_2$ 、 $Fe(NO_3)_2$ 、 $Fe(NO_3)_3$ 、 $Fe(ClO_4)_3$ 、 $Fe(ClO_4)_2$ 、 Cu_2Cl_2 、 Cu_2Cl_2 、 $CuCl_2$ 、 $CuBr_2$ 、 CuF_2 、 $Cu(OH)_2$ 、 $Cu(OCOCH_3)_2$ 、 $Cu(NO_3)_2$ 、 $CuSO_4$ 、 Cu_2Br_2 、 Cu_2SO_4 、 $Cu_2(OH)_2$ 、 $ZnCl_2$ 、 ZnI_2 、 $ZnBr_2$ 、 ZnF_2 、 $Zn(NO_3)_2$ 、 $Zn(OH)_2$ 、 $Zn(OCOCH_3)_2$ 、 $ZnSO_4$ 、 $BaBr_2$ 、 $BaCO_3$ 、 $BaCl_2$ 、 BaF_2 、 BaI_2 、 $Ba(OH)_2$ 、 $Ba(OCOCH_3)_2$ 、 $Ba(ClO_4)_2$ 、 $Ba(NO_3)_2$ 、 $BaSO_4$ 、 $PtBr_2$ 、 $PtCl_2$ 、 $Pt(OH)_2$ 、 PtI_2 、 PtF_6 、 VBr_3 、 VCl_2 、 VCl_4 、 VF_2 、 VF_3 、 VF_4 、 $V(OH)_2$ 、 $V(OH)_3$ 、 $MnCl_2$ 、 $MnCl_2$ 、 $MnBr_2$ 、 MnF_2 、 MnI_2 、 $Mn(OH)_2$ 、 $Mn(OH)_2$ 、 $Mn(OCOCH_3)_2$ 、 $MnCO_3$ 、 $Mn_2(SO_4)_3$ 、 $MnSO_4$ 、 $Mn(NO_3)_2$ 、 $NiBr_2$ 、 $NiCl_2$ 、 NiI_2 、 $Ni(OCOCH_3)_2$ 、 $Ni(NO_3)_2$ 、 $NiCO_3$ 、 $NiSO_4$ 、 $Ni(OH)_2$ 、 $CoBr_2$ 、 CoI_2 、 $CoCl_2$ 、 $Co(OCOCH_3)_2$ 、 $Co(OH)_2$ 、 $CoCO_3$ 、 $Co(NO_3)_2$ 、 $CoSO_4$ 等を挙げることができる。

【0045】一般式(1)のチアゾール誘導体と金属塩との使用割合としては、特に制限がなく広い範囲から適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を0.1~5倍モル量、好ましくは0.5~2倍モル量使用するのがよい。

【0046】一般式(1)のチアゾール誘導体と金属塩との反応においては、反応系内に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等の塩基性化合物を添加してもよい。

【0047】一般式(1)のチアゾール誘導体と金属塩との反応は、通常0~150℃、好ましくは0~100℃付近にて好適に進行し、一般に数分~1週間程度で該反応は終了する。

【0048】斯くして得られる本発明の化合物は、通常分離手段により容易に単離精製することができる。該分離手段としては例えば溶媒抽出法、希釈法、再結晶

16

法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

【0049】本発明の化合物は、溶媒和物として提供されることもある。また本発明の化合物がカチオン性の錯体構造を採るときは、一般式 M_nX_m (M 、 X 、 n 及び m は前記に同じ) で表される金属塩の X と塩を形成し得る。更にカチオン性錯体構造を採るときは、一般式(1)のチアゾール誘導体の他に、 OH^- 等の陰イオンとも結合し得る。

【0050】本発明の化合物は、通常一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、

乳剤及び懸濁剤の形態に製剤するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有せしめてもよい。ペースト、クリーム及びゲルの形態に製剤するに際しては、希釈剤としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0051】本発明の化合物を医薬製剤中に含有させるべき量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常医薬製剤中1～70重量%とするのがよい。

【0052】上記の医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

【0053】本発明の医薬製剤の投与量は用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明の化合物の量は1日当たり体重1kg当たり約0.2～200mgとするのがよい。

【0054】

【実施例】以下、実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明する。

【0055】実施例1

2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール500mgをエタノール70mlに溶解し、これに硫酸第2銅・5水和物169mgの10ml水溶液を加え、室温にて14時間放置することにより緑色プリズム晶を得た。この結晶の一部をX線構造解析に供し、残りの結晶を濾取、乾燥して517mgの2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール・銅(II)錯体を得た。

【0056】緑色粉末状

mp: 284-285℃ (分解)

元素分析値 (C₂₁H₁₈N₄O₆S₂Cu・3H₂Oとして) 50

	C	H	N
計算値 (%)	53.29	4.71	6.54
実測値 (%)	53.23	4.67	6.24

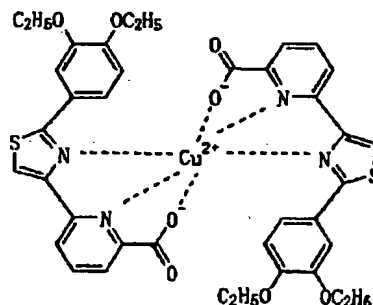
UVスペクトル

λ (max) (メタノール) : 261 nm, 308 nm

得られた金属錯体は2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾールと銅との比が2:1の錯体であることを、X線結晶構造解析法により確認した。結晶は三斜晶形に属し、空間群はP-1であった。結晶の格子定数は下記表1に示した通りであり、また決定された構造を次に示す。

【0057】

【化6】



【0058】実施例2

2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール500mgをエタノール80mlに加熱溶解し、冷却放置した。これに硫酸第1鉄・7水和物375mgの20ml水溶液を加え、室温にて1週間放置することにより赤色プリズム晶を得た。この結晶の一部をX線構造解析に供し、残りの結晶を濾取、乾燥して340mgの2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール・鉄(II)錯体を得た。

【0059】赤色粉末状

mp: 291-293℃ (分解)

元素分析値 (C₂₁H₁₈N₄O₆S₂Fe・H₂Oとして)

	C	H	N
計算値 (%)	56.16	4.46	6.89
実測値 (%)	56.36	4.19	6.95

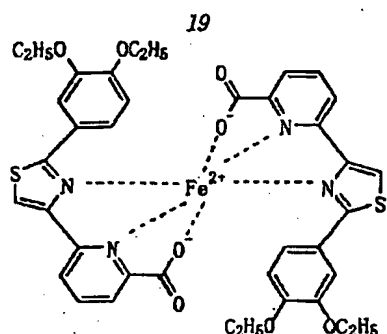
UVスペクトル

λ (max) (メタノール) : 262 nm, 296 nm

得られた金属錯体は2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾールと鉄との比が2:1の錯体であることを、X線結晶構造解析法により確認した。結晶は三斜晶形に属し、空間群はP-1であった。結晶の格子定数は下記表1に示した通りであり、また決定された構造を次に示す。

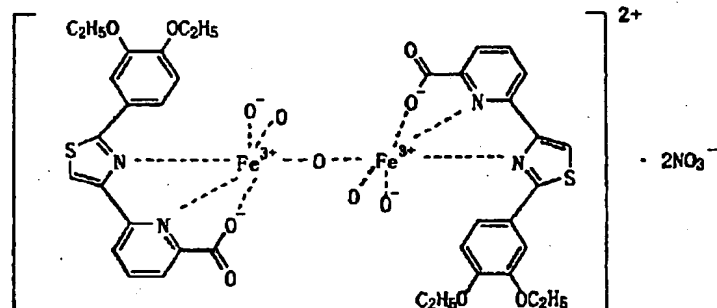
【0060】

【化7】



【0061】実施例3

2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール500mgをエタノール60mlに加熱溶解し、これに硝酸第2鉄・9水和物545mgの10ml水溶液を加え、室温にて48時間放置することにより茶色プリズム晶を得た。この結晶の一部をX線構造解析に供し、残りの結晶を濾取、乾燥して400mgの2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール・鉄(III)錯体を得た。



【0064】実施例4

2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール500mgをメタノール100mlに加熱溶解し、これに酢酸亜鉛・2水和物148mgのメタノール10ml溶液を加え、室温にて48時間放置後、溶媒を留去した。得られる残渣にアセトニトリル80mlを加え、加熱溶解した。室温にて48時間放置することにより無色プリズム晶を得た。この結晶の一部をX線構造解析に供し、残りの結晶を濾取、乾燥して485mgの2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール・亜鉛(II)錯体を得た。

【0065】白色粉末状

mp: 300℃以上

元素分析値 ($C_{23}H_{21}N_4O_8S_2Zn \cdot 1/2H_2O$ として)

	C	H	N
計算値(%)	56.12	4.34	6.89
実測値(%)	56.13	4.19	6.76

UVスペクトル

λ (max) (メタノール): 262nm, 305nm

20

*【0062】茶色プリズム状晶

mp: 300℃以上

元素分析値 ($C_{23}H_{21}N_4O_8S_2Fe_2(NO_3)_2(OH)_2$ として)

	C	H	N
計算値(%)	45.22	3.59	8.33
実測値(%)	45.36	3.37	8.38

UVスペクトル

λ (max) (メタノール): 312nm

10 得られた金属錯体は2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾールと鉄との比が1:1の錯体であることを、X線結晶構造解析法により確認した。結晶は単斜晶形に属し、空間群は $P2_1/a$ であった。結晶の格子定数は下記表1に示した通りであり、また決定された構造を次に示す。

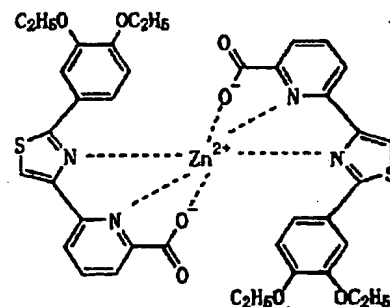
【0063】

【化8】

30 得られた金属錯体は2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾールと亜鉛との比が2:1の錯体であることを、X線結晶構造解析法により確認した。結晶は三斜晶形に属し、空間群は $P-1$ であった。結晶の格子定数は下記表1に示した通りであり、また決定された構造を次に示す。

【0066】

【化9】



【0067】実施例5

2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール500mgをエタノール80mlに加熱溶解し、これに塩化亜鉛185mg

50

21

のエタノール20ml溶液を加え、室温にて14時間放置することにより無色プリズム晶を得た。この結晶の一部をX線構造解析に供し、残りの結晶を濾取、乾燥して558mgの2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール・ZnCl₂錯体を得た。

【0068】白色粉末状

mp: 300℃以上

元素分析値 (C₁₈H₁₈N₂O₄S₂ZnCl₂として)

	C	H	N
計算値 (%)	45.04	3.58	5.53
実測値 (%)	44.98	3.73	5.25

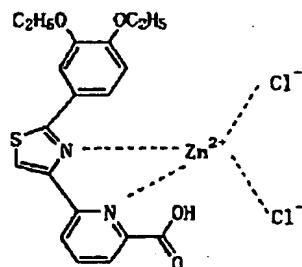
UVスペクトル

λ (max) (メタノール): 262nm, 308nm

得られた金属錯体は2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾールと亜鉛との比が1:1の錯体であることを、X線結晶構造解析法により確認した。結晶は単斜晶形に属し、空間群はP2₁/nであった。結晶の格子定数は下記表1に示した通りであり、また決定された構造を次に示す。

【0069】

【化10】



【0070】実施例6

2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール500mgをエタノール80mlに加熱溶解し、これに酢酸マンガン・4水和物331mgのエタノール20ml溶液を加え、室温にて24時間放置することにより黄色プリズム晶を得た。この結晶の一部をX線構造解析に供し、残りの結晶を濾取、乾燥して320mgの2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール・マンガン(II)錯体を得た。

【0071】黄色粉末状

mp: 300℃以上

元素分析値 (C₁₈H₁₈N₄O₈S₂Mn · 1/2 H₂Oとして)

	C	H	N
計算値 (%)	56.86	4.39	6.98
実測値 (%)	56.86	4.20	6.97

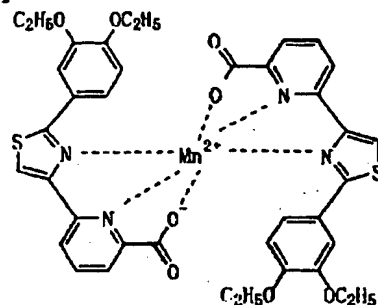
UVスペクトル

λ (max) (メタノール): 261nm, 303nm

得られた金属錯体は2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾールとマンガンとの比が2:1の錯体であることを、X線結晶構造解析法により確認した。結晶は三斜晶形に属し、空間群はP-1であった。結晶の格子定数は下記表1に示した通りであり、また決定された構造を次に示す。

【0072】

【化11】



【0073】実施例7

2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール200mg及び水酸化ナトリウム22mgを水54mlに加熱溶解し、これに硫酸ニッケル・6水和物71mgの水溶液36mlを加え、80℃で10分間加熱後、室温にて14時間放置することにより青色プリズム晶を得た。この結晶の一部をX線構造解析に供し、残りの結晶を濾取、乾燥して161mgの2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール・ニッケル(II)錯体を得た。

【0074】青色粉末状

mp: 300℃以上

元素分析値 (C₁₈H₁₈N₄O₈S₂Ni · H₂Oとして)

	C	H	N
計算値 (%)	55.97	4.45	6.87
実測値 (%)	56.03	4.26	6.84

UVスペクトル

λ (max) (メタノール): 257nm, 294nm

得られた金属錯体は2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾールとニッケルとの比が2:1の錯体であることを、X線結晶構造解析法により確認した。結晶は単斜晶形に属し、空間群はC2/cであった。結晶の格子定数は下記表1に示した通りであり、また決定された構造を次に示す。

【0075】

【化12】

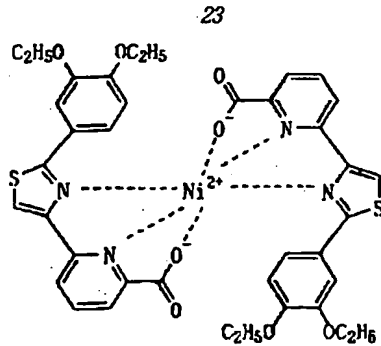
10

20

30

40

50



【0076】実施例 8

2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール 148 mg 及び水酸化ナトリウム 16 mg を水 40 ml に加熱溶解し、これに塩化コバルト・6水和物 48 mg の水溶液 20 ml を加え、80℃で10分間加熱後、室温にて14時間放置することにより赤色プリズム晶を得た。この結晶の一部をX線構造解析に供し、残りの結晶を濾取、乾燥して90 mg の2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾール・コバルト(II)錯体を得た。

【0077】赤色粉末状

mp: 300℃以上

元素分析値 ($C_{28}H_{24}N_4O_8S_2Co \cdot H_2O$ として)

	C	H	N
計算値 (%)	55.95	4.44	6.87
実測値 (%)	55.92	4.34	6.87

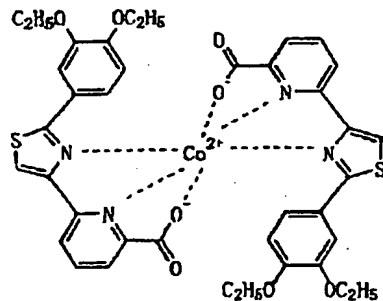
UVスペクトル

λ (max) (メタノール) : 260 nm, 292 nm

得られた金属錯体は2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシ-6-ピリジル)チアゾールとコバルトとの比が2:1の錯体であることを、X線結晶構造解析法により確認した。結晶は単斜晶形に属し、空間群はC2/cであった。結晶の格子定数は下記表1に示した通りであり、また決定された構造を次に示す。

【0078】

【化13】



【0079】

【表1】

系	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
晶系	三斜晶形	三斜晶形	単斜晶形	三斜晶形	単斜晶形	三斜晶形	単斜晶形	単斜晶形
a / Å	13.75(4)	13.444(7)	17.85(1)	13.423(8)	8.711(4)	14.50(2)	19.07(1)	18.97(1)
b / Å	14.55(3)	13.954(3)	13.64(2)	13.820(6)	18.719(3)	15.02(1)	16.213(5)	16.168(5)
c / Å	13.47(3)	12.695(4)	20.81(2)	12.927(7)	12.941(2)	12.37(1)	15.14(1)	15.271(7)
α / degree	104.1(2)	113.64(2)	90	113.53(4)	90	97.7(1)	90	90
β / degree	118.8(1)	110.44(3)	93.38(7)	110.48(4)	91.81(2)	109.4(1)	118.72(5)	118.86(3)
γ / degree	99.8(2)	87.40(3)	90	86.46(5)	90	107.73(9)	90	90
空間群	P-1	P-1	P2 ₁ /a	P-1	P2 ₁ /n	P-1	C2/c	C2/c

【0080】薬理試験

(1) ヒト末梢静脈血からの好中球の調製

40 マーケルトらの方法 [M. Markerl, P. C. Andrews and B. M. Babior; in "Methods in Enzymology", vol. 105, 358-365 (1984)] に従った。即ち、朝食を絶した健康成人ボランティアより JMS 血液バッグ (日本メディカル・サプライ社製、CPD入り) を用いて上腕静脈穿刺により血液を採取した。この静脈血に更に ACD 溶液 (クエン酸ナトリウム 0.2 M、クエン酸 0.14 M 及びブドウ糖 0.22 M を含有)、6% デキストラン T-70 (ファルマシア社製) をそれぞれ血液の 0.2 容、0.5 容づつ加え、攪拌後 1 時間静置し、赤血球を沈殿させた。上清を遠心管にとり、1000 rpm × 15 分の遠心で血

球成分を沈殿させた。上清を捨て、残った沈殿に0.1 mM EDTAを含む蒸留水を加え、赤血球をパンクさせた後、高張塩化ナトリウムで等張に戻した。1000 rpm×15分の遠心で得られた沈渣に再度低張処理を施し等張に戻した後、フィコールバック（ファルマシア社製）溶液に重層し、25℃で1200 rpm×25分の遠心を行った。遠心管底に沈殿した好中球成分のみを0.1 mM EDTAを含むリン酸緩衝生理食塩水（PBS）に懸濁し、PBSで洗浄した後細胞数を数え、実験に供した。

【0081】(2) 好中球からの O_2^- 産生のアッセイ法
上記方法で調製した好中球を用いて、 O_2^- がチトクロームCを還元した時に460 nmにおける吸光度が変化することを利用して O_2^- の定量を行った。即ち、ヒト好中球 10^6 セル/チューブ、15 mMヘブスーハックス緩衝液（日水製薬社製のハックス（組織培養用、フェノールレッド不含）に15 mMとなる様にヘブスを加え、水酸化ナトリウムでpHを7.4に調整したもの）及び供試化合物よりなる反応混液を37℃で20分間ブレインキュベートした。刺激剤添加10分前にサイトカラシンB（シグマ社製、ジメチルホルムアミドに溶解）を $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ となる様に、更に反応開始5分前にチトクロームC（シグマ社製、15 mMヘブスーハックス緩衝液に溶解）を $1.31 \text{ mg}/\text{ml}$ となる様に加えた。刺激剤としてはN-ホルミル-L-メチオニル-L-ロイシル-L-フェニルアラニン（fMLP）及び4β

フォルボル 12β ミリステート アセテート（PMA）を用いた。これら刺激剤の濃度は、前者が $3 \times 10^{-7} \text{ M}$ であり、後者が $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ である。刺激剤を加えることで反応を開始し、予め調べた直線性を与える時間後（fMLPの場合は約4分間、PMAの場合は約10分間）、反応を停止する目的で $45 \mu\text{g}/\text{ml}$ となるようにN-エチルマレイミド（シグマ社製、蒸留水に溶解）を加えた。3000 rpm×10分の遠心で好中球を沈め、その上清の460 nmにおける吸光度を分光光度計（日本分光、UVI DEC-340）で測定した。

【0082】 O_2^- に特異的なチトクロームCの還元を見る目的から、スーパーオキシドディムスターゼ（SOD、シグマ社製、15 mMヘブスーハックス緩衝液に溶解）の存在下及び非存在下での吸光度の差を取り、刺激剤添加後の吸光度を産生 O_2^- 量とした。SOD非存在下はデュプリケート、SOD存在下はシングルでアッセイを行い、その差の平均値を溶媒存在下（供試化合物非存在下）での吸光度に対する%で示した。

【0083】結果を下記表2に示す。

20 【0084】

【表2】

供試化合物	刺激剤	IC ₅₀ (μM)
実施例1の化合物	fMLP	0.06
	PMA	3.0

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

(C 07 D 417/04

213:78

277:22)

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.